

BINAP/1,2-Diamine-Ru錯体によるアセトフェノン誘導体の不斉水素化反応における置換基効果

Substitution Effect on the Reaction of Asymmetric Hydrogenation of Acetophenones with BINAP/1,2-Diamine-Ru Catalyst

山 川 仁
Masashi YAMAKAWA

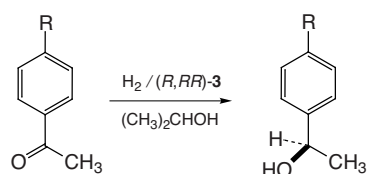
金城学院大学生生活環境学部環境デザイン学科
Department of Environmental Design, The College of Human Life and the Environment,
Kinjo Gakuin University

1 緒 言

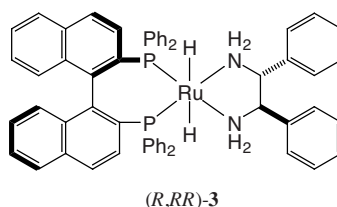
キラルなRuX₂(diphosphine)(1,2-diamine)錯体(X=Cl, アニオン配位子)は, 単純なケトン類の不斉水素化反応のきわめて優れた触媒の先駆体である。これまでに知られている触媒反応と異なり, この反応においては, ケトンは触媒のRu原子に配位する必要がない。ジアミン配位子のNH₂基の存在はこの触媒が高い活性とエナンチオ選択性をもつための必須条件である。この方法は芳香族ケトン, 複素環ケトン, 不飽和ケトンのC=Oのみを高速かつ高い収率で不斉還元することができる。この反応は強塩基性の溶媒中でも, 2-プロパノールの様にほぼ中性の溶媒中でも進行する^{1, 2)}。

アセトフェノン (**1a**) は2-プロパノール中, *trans*-RuH(BH₄)[(*R*)-binap][(*R,R*)-dpem][(*R,RR*)-**3**] (BINAP=2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl; DPEN=1,2-diphenylethylenediamine) の存在下で不斉水素化され, 80% ee の不斉収率で1-フェニルエタノールを与える。この反応は塩基の添加には無関係に進行する。この不斉水素化反応は「metal-ligand bifunctional」反応機構によって進行する。実の触媒は配位的に飽和な*trans*-

RuH₂[(*R*)-binap][(*R,R*)-dpem][(*R,RR*)-**3**]である(スキーム1)。この不斉水素化の反応機構については多くの理論的研究が行われてきた^{3a, 4-10)}。また, 実験的な研究も行われている¹¹⁾。



- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| 1a : R = H | 2a : R = H |
| 1b : R = CH ₃ | 2b : R = CH ₃ |
| 1c : R = OCH ₃ | 2c : R = OCH ₃ |
| 1d : R = Br | 2d : R = Br |
| 1e : R = I | 2e : R = I |
| 1f : R = CF ₃ | 2f : R = CF ₃ |



(*R,RR*)-**3**

スキーム 1

Sandovalと野依らは様々なパラ位置換基をもつアセトフェノン (**1a-f**) を用いて反応速度論的研究を行った¹²⁾。水素化反応速度は

1aのpara位の電子吸引性の置換基によって促進され、電子供与性の基によって抑制される。*p*-メトキシアセトフェノン (**1c**) と比較して *p*-トリフルオロメチル誘導体 **1f** の水素化は5倍速く進行する。この電子の効果は遷移状態の性質を反映している。すなわち、この反応ではヒドリドがルテニウム原子からカルボニル炭素に移動するにもかかわらず、この反応のHammettの ρ 値は+1.03であり、 NaBH_4 とケトンの反応の+3.06よりかなり小さい。これは、この不斉反応に特徴的な六員環遷移状態によってケトンのカルボニルの電荷の片寄りが緩和されるためと考えられる。

エナンチオ選択性はBINAP配位子のフェニル基の立体反発によって決定される。この反応の最も安定な遷移状態は触媒のRu-NH₂と反応するパラ置換アセトフェノンのフェニル基との間のNH/ π 相互作用によってさらに安定化している。パラ位置換基の電子供与性が増加すると、このNH/ π 相互作用が増加しエナンチオ選択性は高くなる。

著者はこの反応の機構を実分子サイズのも

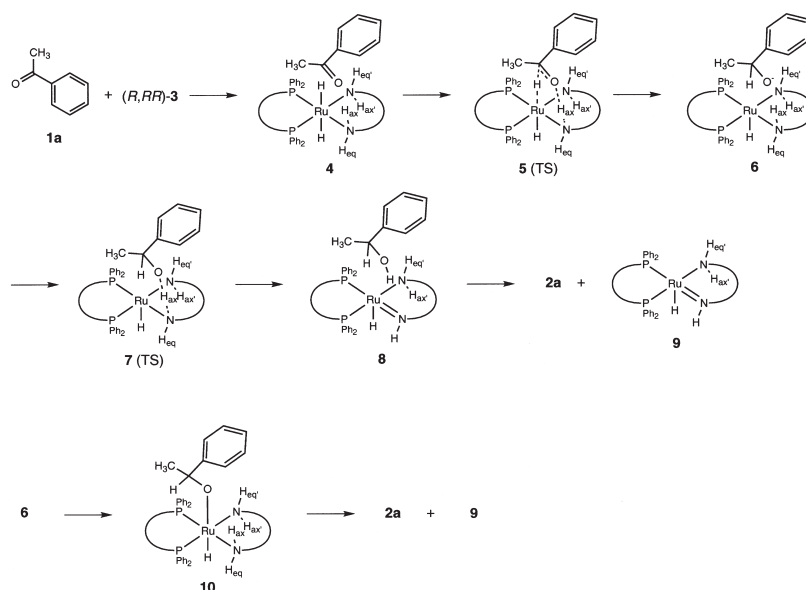
デルを用いて検討し、Hammett則を適用して遷移状態の電子的特徴を解明した。

2 計算方法

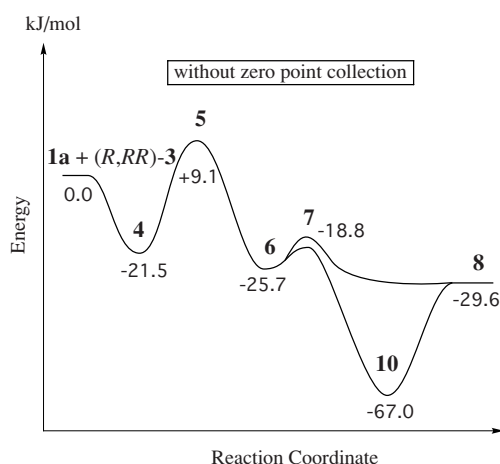
すべての計算はGaussian 03プログラム¹³⁾を用い、密度汎関数法(B3LYP)を用いて行った。基底関数は、Ru原子にSDD(Stuttgart/Dresden ECP)基底関数を用い、P, C, N, O, H原子には6-31G(d)基底関数を用いた。構造最適化は対称性を利用せず、すべての構造パラメーターを最適化した。遷移状態は振動解析を行い、ただ一つの虚数の振動数をもつことを確認した。また、IRC計算により、各遷移状態はそれぞれ対応する中間体に移行することを確認した。

3 反応機構

B3LYP法によって得られた反応機構をスキーム2に示した。また、1a + (*R,R*)-**3**を基準にした中間体と遷移状態のエネルギー順位を図-1に示した。この反応機構の中間体と遷移状態はzero point補正を適用してない。



スキーム2 反応機構



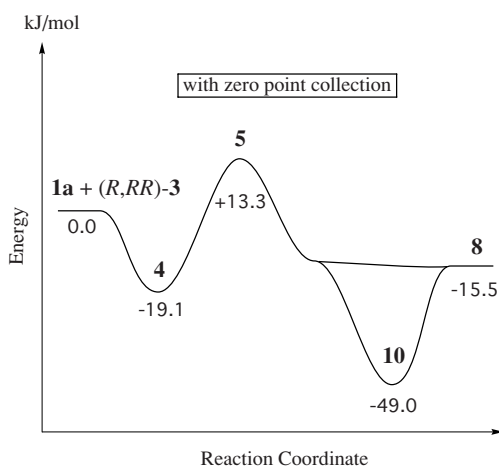
図－1 Zero Point補正を適用しない (R,RR)-3 と1aの反応のエネルギー相関図

本反応は始めに**1a**と触媒 (R,RR)-3 が弱い相互作用で会合し、21.5 kJ/molの発熱を伴って**4**を与える。**4**は、最もエネルギー順位の低い遷移状態**5**と同じ立体配座である。**4**から30.6 kJ/molの活性化エネルギーで遷移状態**5**を経由して**6**に至る。**5**においてはDPENのNH₂基の二つの水素原子のうちH_{ax}が反応に関与し、六員環を形成する。**5**から中間体**6**に移行するに従い、Ru-Hがカルボニル炭素に移動する。一方、N-H_{ax}は、遷移状態において一度結合が弱まるが、カルボニル酸素に移行せず、中間体**6**で再び元の結合状態に戻る。**6**は不安定なイオン対の中間体である。つぎに、N-H_{ax}が遷移状態**7**を経由してC-O⁻に移行すると**8**を与える。**8**は生成物である1-フェニルエタノール (**2a**)と触媒**9**の弱い会合体である。

イオン対型の中間体**6**において、わずかな立体構造の変化により酸素原子が配位的に不飽和なRuに結合すると非常に安定なアルコキシルテニウム錯体**10**が生成する。**10**は**6**より41.3 kJ/mol安定である。**10**はRu-O結合が開列しH_{ax}がアルコキシ基の酸素原子に移

行することにより、生成物**2a**と触媒**9**を与える。このプロセス**6**→**10**→**8**はプロセス**6**→**7**→**8**よりも途中のエネルギーの低い経路である。

先に述べた中間体と遷移状態のエネルギー（図－1）にzero point補正を施すと、反応機構は若干変化する。中間体**6**のエネルギー準位が次の遷移状態**7**の準位より高くなり、図－2に示すようにイオン対型の中間体**7**が消滅する。したがって、会合体**4**から遷移状態**5**を経由して一段階で**8**または**10**を与える。この過程の活性化エネルギーはわずか32.4 kJ/molである。反応の進行を妨げるおそれのある安定な中間体**10**のエネルギー順位は-49.0 kJ/molであり、反応は円滑に進行すると思われる。また、本反応は電荷の片寄りの少ない純粋なペリ環状反応ではなく、いくらかイオン性をもつことも推測される。



図－2 Zero Point補正を適用した (R,RR)-3 と1aの反応のエネルギー相関図

4 触媒 (R,RR)-3 および遷移状態**5**のNPA電荷

最もエネルギー順位の低い遷移状態**5**について、B3LYP法を用いてNatural Population Analysis (NPA)を行った。反応物質のアセ

トフェノン (**1a**) と C_2 対称の触媒 (*R,R*)-**3** の電荷と遷移状態 **5** の電荷を比較した。図-3にNPA電荷を示した。電子吸引性のアセチル基の影響により, **1a**のメタ位のC2, C6 (-0.180, -0.204) およびパラ位のC4 (-0.211) の電荷はメタ位C3, C5 (-0.235, -0.236) より大きくなっている。また, **1a**のカルボニル炭素と酸素のNPA電荷はそれぞれ+0.574, -0.550である。

触媒 (*R,R*)-**3** の反応中心部分の原子のNPA電荷を図-3に示した。Ru原子の形式荷電は+2であるがNPA電荷は-1.342である。Ruに配位しているリン原子のNPA電荷は+1.366である。一方, Ruに配位している二つの窒素原子の電荷は-0.745である。このN原子の高い電子密度はN-Hからの電子の流れ込みが多いことによる。したがって, このアミノ

基もRuにかなり電子供与している。この様に四つの配位子からの電子供与によりRuは非常に電子に富んでいる。その結果, Ruに結合している二つの水素原子の電荷は-0.090であり, 水素原子としてはきわめて小さな電荷である。つまり, 水素原子としては電子密度がきわめて高い。これらの水素原子とRuが共に非常に電子に富んでいることからヒドリドとしての反応性が高いことが推測される。一般に, 出発系寄りの遷移状態において, カルボニル炭素の陽電荷が増加するとヒドリド (Ru-H) と反応し易くなる。

1aのカルボニル基に触媒のRu-HとN-H_{ax}が六員環構造で反応すると遷移状態**5**を経由して水素付加体を与える。この遷移状態はヒドリドのカルボニル炭素へのイオンの付加反応とペリ環状反応が重畳して起きる性質のものであると考えることができる。したがって, 反応はきわめて容易に進行する。

1aと触媒 (*R,R*)-**3** のNPA電荷を遷移状態の電荷と比較すると, カルボニル炭素の陽電荷は+0.574から+0.496へ減少し, カルボニル酸素の陰電荷は-0.550から-0.713へと増加している。また, Ru原子の陰電荷は-1.342から-1.115へと減少する。**1a**のフェニル基の電子密度はいずれの炭素原子も僅かに増加している。これは, 反応の進行に伴いカルボニル炭素の電子密度が増加し, カルボニルの共役電子吸引効果が減少するとともに, アセトフェノンのフェニル基とNH_{eq}とのCH/π相互作用が増加することを示している。

5 反応の立体様式とアセトフェノンのパラ位の置換基効果

アセトフェノンが触媒 (*R,R*)-**3** と反応する立体様式は, 図-4に示す4通りが可能である。**TS-A**は (*R,R*)-**3**の Ru(H)-NH_{ax}基にアセトフェノンがRe面から反応する。この

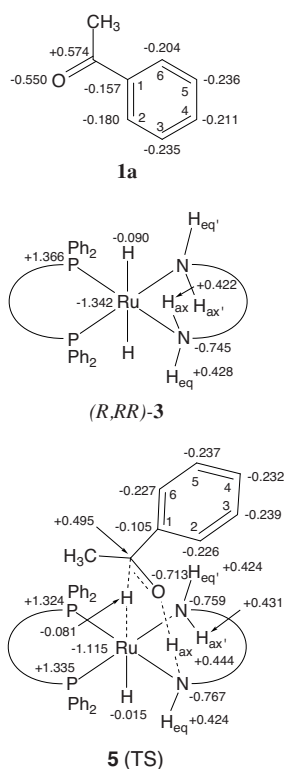
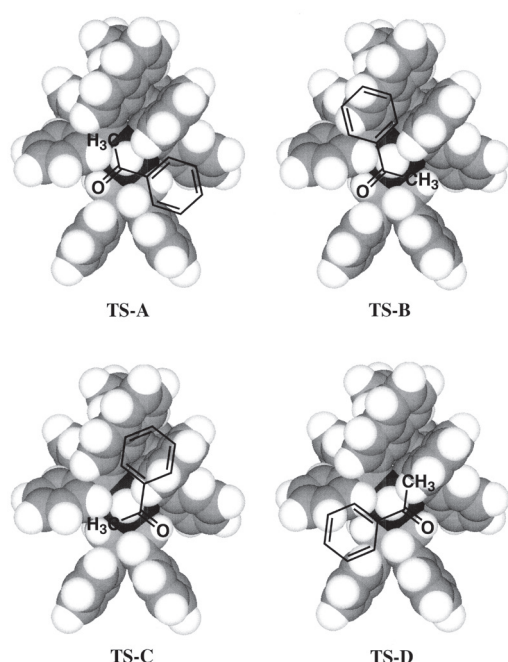


図-3 1a, (*R,R*)-**3**, **5 (TS)**のNPA電荷

図-4 アセトフェノン(1a)と(*R,R*)-3の反応の立体配座

アセトフェノンのメチル基はBINAP配位子のビナフチル基とアキシアルに向けたフェニル基の間に位置しており、アセトフェノンの

フェニル基はジアミン配位子のN-H_{eq}の方向を向いている。この様式ではメチル基とフェニル基ともに立体反発は小さい。

TS-Bは(*R,R*)-3のRu(H)-NH_{ax}基にアセトフェノンが*Si*面から反応する。このアセトフェノンのフェニル基は(*R,R*)-3のBINAP配位子のビナフチルとエカトリアルフェニル基の方向を向いており、大きな立体反発が存在する。一方、メチル基はジアミン配位子のN-H_{eq}の方向を向いている。

TS-Cは(*R,R*)-3のRu(H)-NH_{eq}基にアセトフェノンが*Si*面から反応する。このアセトフェノンのフェニル基はBINAPのエカトリアルに向けたフェニル基とN-H_{ax}との中間に向いている。一方、メチル基はビナフチルとアキシアルフェニル基の隙間にはまっている。この様式では立体反発は小さい。

TS-Dは(*R,R*)-3のRu(H)-NH_{eq}基にアセトフェノンが*Re*面から反応する。このアセトフェノンのフェニル基はBINAP配位子のアキシアルに向けたフェニル基と重なっており、きわめて大きな立体反発が存在する。メ

表-1 (*R,R*)-3による不斉水素化反応における遷移状態のエネルギー準位 (kJ, zero-point補正適用) およびHammettのρの計算値

Model	OCH ₃	CH ₃	H	Br	I	CF ₃	ρ value
reactant	-20.09	-19.44	-19.11	-18.52	-18.94	-22.01	—
TS-A	17.63	15.42	13.26	10.42	9.45	6.67	+2.33
TS-B	26.13	23.46	21.47	17.50	16.39	12.57	+2.88
TS-C	38.36	34.40	33.29	30.22	29.50	24.03	+2.78
TS-D	45.64	43.80	41.75	37.11	35.56	29.61	+3.43

表-2 *trans*-RuH₂[(*R*)-tol-binap][(*R,R*)-dpen]による不斉水素化反応における遷移状態のエネルギー準位 (kJ, zero-point補正適用) およびHammettのρの計算値

Model	OCH ₃	CH ₃	H	Br	I	CF ₃	ρ value
reactant	-18.33	-18.67	-19.34	-19.00	-18.63	-21.32	—
TS-A	16.53	14.43	12.29	9.67	8.43	6.02	+2.25
TS-B	23.64	22.56	19.43	15.78	14.12	9.94	+3.03
TS-C	37.30	34.46	32.38	30.53	28.89	23.03	+2.79
TS-D	45.66	42.63	41.29	34.75	34.72	26.44	+3.99

チル基はジアミン配位子のN-H_{ax}の方向を向いている。

Hammettの ρ 値と反応速度の関係式 $k/k_0 = \rho$ にアレニウスの式 $k = \exp(-E/kT)$ を代入することにより ρ 値の計算値を求めた。その値を表-1および表-2に並記した。

遷移状態のエネルギー準位は**TS-A**が最も低く、次に**TS-B**、**TS-C**、**TS-D**の順になる。メトキシ基やメチル基の様な電子供与性の置換基が付くといずれの遷移状態のエネルギー準位も高くなり、トリフルオロメチル基やヨウ素、臭素などの電子吸引性の置換基ではエネルギー準位は低くなる。したがって、反応速度は電子吸引性の置換基によって速くなる。**TS-A**の ρ 値は+2.33（実験値は+1.03）であり、4種類の遷移状態のうちで最も小さい。つまり、置換基効果が最も小さい。

置換基効果の程度は遷移状態の構造に依存している。**TS-A**より**TS-B**に対して置換基効果は大きい。その結果、**TS-B**と**TS-A**のエネルギー準位の差は電子吸引性の置換基で大きく、電子供与性の置換基では小さい。これらの遷移状態は異なる立体構造の生成物を与えるので、エナンチオ選択性は電子吸引性の置換基では小さく、電子供与性の置換基では大きい。

TS-Aの ρ 値が**TS-B**の値より小さいためアセトフェノンのパラ位の置換基の電子吸引力が大きいと反応速度は増加し、エナンチオ選択性は低くなる。一方、電子供与性の置換基が付くと反応速度は低下するが、エナンチオ選択性は高くなる。

6 まとめ

キラルなBINAP/1,2-Diamine-Ru錯体によるアセトフェノン誘導体の不斉水素化反応をB3LYP計算によって解析した。この反応の機構を実分子サイズのモデルを用いて検討し

た。その結果、触媒 (*R,R*)-**3** の2個の水素原子が同時にカルボニル基に移行する協奏反応でなく、二段階で進行し、中間にイオン対を生成することが明らかになった。このイオン対中間体はzero-point補正を適用すると消滅したが、アセトフェノン部分の電子密度の高い事が示唆される。さらに、実験では観測できない立体配座を含む四種類の遷移構造のHammett則の ρ 値を、種々の置換基をもつアセトフェノンの活性化エネルギーから計算した。その結果、安定な遷移構造の ρ 値は小さい事が明らかになった。このことは、本反応の特性はペリ環状遷移構造を経由し、ヒドリドのイオン反応とは異なることを示唆している。

(*R,R*)-**3** のNPA電荷の計算結果から、Ru-H部分の電子密度はきわめて高く、大きな陽電荷をもつアセトフェノンのカルボニル炭素への付加反応が容易に起こることがわかる。また、遷移状態では、反応するアセトフェノン誘導体のフェニル基の電子密度が高まり、N-H_{eq}とのCH/ π 相互作用が増加することも明らかになった。

7 文 献

- 1) (a) T. Okuma, R. Noyori in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol 1* (Ed.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, 1999, chap. 6.1; (b) T. Okuma, M. Kitamura, R. Noyori in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ed.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, 2000, chap. 1; (c) *Transition Metals for Organic Synthesis* (2nd Edition) (Ed.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, 2004, pp29-113; (d) *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation, Vol. 1-3* (Ed.: J. G. de Vries, C. J. Elsevier), Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
- 2) (a) H. Doucet, T. Okuma, K. Murata, T. Yonezawa, M. Kozawa, E. Katayama, A. F. England, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**,

- 37, 1703–1707; (b) R. Noyori, T. Okuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40–73.
- 3) (a) C. A. Sandoval, T. Okuma, K. Muñiz, R. Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13490–13503. (b) T. Okuma, C. A. Sandoval, R. Srinivasan, Q. Lin, Y. Wei, K. Muñiz, R. Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8288–8289.
- 4) (a) K. Abdur-Rashid, M. Faatz, A. J. Lough, R. H. Morris *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7473–7474. (b) K. Abdur-Rashid, S. E. Clapham, A. Hadzovic, J. N. Harvey, A. J. Lough, R. H. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15104–15118. (c) S. E. Clapham, A. Hadzovic, R. H. Morris *Cood. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2201–2237. (d) R. Abbel, K. Abdur-Rashid, M. Faatz, A. Hadzovic, A. J. Lough, R. H. Morris *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1870–1882. (e) A. Hadzovic, D. Song, C. M. MacLaughlin, R. H. Morris *Organometallics* **2007**, *26*, 5987–5999.
- 5) C. P. Casey, S. W. Singer, D. R. powell, R. K. Hayashi, M. Kavana *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1090–1100. (b) C. P. Casey, J. B. Johnson *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1883–1894. (c) C. P. Casey, J. B. Johnson, S. W. Singer, Q. Cui *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3100–3109. (d) C. P. Casey, G. A. Bikzhanova, Q. Cui, I. A. guzei *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14062–14071 (e) C. P. Casey, G. A. Bikzhanova, I. A. Guzei *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2286–2293. (f) C. P. Casey, T. B. Clark, I. A. Guzei *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11821–11827. (g) C. P. Casey, S. E. Beetner, J. B. Johnson *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2285–2295.
- 6) C. Hedberg, K. Källström, P. I. Arvidsson, P. Brandt, P. G. Andersson *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15083–15090.
- 7) (a) W. Baratta, G. Chelucci, S. Gladiali, K. Siega, M. Toniutti, M. Zanette, E. Zanrando, P. Rigo *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6214–6219. (b) W. Baratta, K. Siega, P. Rigo *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7479–7486.
- 8) (a) R. J. Hamilton, C. G. Leong, G. Bigam, M. Miskolzie, S. H. Bergens *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4152–4153. (b) R. J. Hamilton, S. H. Bergens *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13700–13701.
- 9) (a) J. B. Johnson, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2003**, *123*, 7681–7684. (b) J. B. Åberg, J. S. M. Samec, J.-E. Bäckvall, *Chem. Commun.* **2006**, *26*, 2771–2773. (c) J. S. M. Samec, A. H. Éll, J. B. Åberg, T. Privalov, L. Eriksson, J.-E. Bäckvall *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14293–14305. (d) T. Privalov, J. S. M. Samec, J.-E. Bäckvall *Organometallics* **2007**, *26*, 2840–2848.
- 10) (a) M. Yamakawa, H. Ito, R. Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466–1478, (b) J.-W. Handgraaf, J. N. H. Reek, E. J. Meijer *Organometallics* **2003**, *22*, 3150–3157. (c) J.-W. Handgraaf, E. J. Meijer *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3099–3103. (d) D. D. Tommaso, S. A. French, C. R. A. Catlow *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2007**, *812*, 39–49. (e) A. Comas-Vives, G. Ujaque, A. Lledós *Organometallics* **2007**, *26*, 4135–4144. (f) D. D. Tommaso, S. A. French, A. Zanotti-Gerosa, F. Hancock, E. J. Palin C. R. A. Catlow *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 2674–2687. (g) T. Leyssens, D. Peeters, J. N. Harvey *Organometallics* **2008**, *27*, 1514–1523.
- 11) C. A. Sandval, O. Shi, S. Liu, R. Noyori *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1221–1224.
- 12) R. J. Hamilton and S. H. Bergens *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11979–11987.
- 13) Gaussian 03, Revision D.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul,

A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.;
Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.;
Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M.
A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe,

M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong,
M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian, Inc.*,
Wallingford CT, 2004.